Aus der Oto-rhino-laryngologischen Klinik und -Poliklinik der
Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. E. Lüscher
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. C. R. Pfaltz

Über die Wirkung wiederholter rotatorischer und thermischer Reizungen auf das Labyrinth des gesunden Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

1963

vorgelegt von
Stephan von Arx
Egerkingen SO

Basel, 1964

Druck: National-Zeitung AG, Basel

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag
von Prof. Dr. C. R. Pfaltz
Tag der Promotion: 9. Dezember 1963

Aus der Oto-rhino-laryngologischen Klinik und -Poliklinik der
Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. E. Lüscher
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. C. R. Pfaltz

Über die Wirkung wiederholter rotatorischer und thermischer Reizungen auf das Labyrinth des gesunden Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
Stephan von Arx
Egerkingen SO

Basel, 1964

Druck: National-Zeitung AG, Basel

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546021_0077

A. Einleitung

Es ist bekannt, daß sich nach wiederholter rotatorischer Reizung der Labyrinthe der Nystagmus in quantitativer Hinsicht ändert (response decline phenomenon), wie aus den Veröffentlichungen von *Griffith* (1920, 1924), *Lumpkin* (1927), *Mowrer* (1931), *Dodge* (1923), *Hood* und *Pfaltz* (1954) et al. hervorgeht. Die Anzahl der Nystagmusschläge pro Zeiteinheit nimmt dabei signifikant ab, ein Phänomen, welches erstmals von *Griffith* (1920) beschrieben und später von *Dodge* (1923) als Resultat einer «habituation» bezeichnet worden ist. *Thorpe* (1950) erklärt diese Erscheinung damit, daß das Individuum lerne, wiederholt eintreffende Reize in geringerem Maße oder überhaupt nicht mehr zu beantworten, da sie als ungefährlich und deshalb bedeutungslos erkannt werden.

Die Ursache der «habituation» beruht auf zentral-nervösen Vorgängen, welche jedoch bis heute noch nicht bekannt sind. *Hood* und *Pfaltz* wiesen 1954 im Tierversuch nach, daß ein derartiger Gewöhnungseffekt (habituation) nur dann eintritt, wenn die wiederholte Reizung bei erhaltenem Bewußtsein erfolgt. Unter Äthernarkose zeigen die Versuchstiere keine Gewöhnung, obschon ein Nystagmus beobachtet werden kann. Es ist deshalb anzunehmen, daß das Ausbleiben des Gewöhnungseffektes in Narkose dem Ausfall eines gelähmten vestibulären Integrationszentrums zuzuschreiben ist.

Lidwall (1962) hat nachgewiesen, daß aktive psychische Vorgänge (z.B. Wecken der Aufmerksamkeit der Versuchsperson durch Rechnen usw.) das Eintreten eines Gewöhnungseffektes verhindern. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß das bewußte Erleben der Reize und ihre Verarbeitung unerläßlich sind für das Zustandekommen einer habituation. Dieses Phänomen stellt deshalb eine durch Erfahrung bedingte Verhaltensänderung dar.

Das «habituation phenomenon» unterscheidet sich von der sog. Ermüdung dadurch, daß es noch längere Zeit nach seiner Entstehung nachgewiesen werden kann, während ein ermüdetes sensorisches Endorgan sich innerhalb derselben Zeitspanne bereits erholt hat. Unter Ermüdung verstehen wir einen Rückgang der Reizantwort, der sich allmählich einstellt, mit zunehmender Reizintensität verstärkt und zeitlich unbegrenzt fortschreitet. Die Erholung erfolgt langsam.

Der Gewöhnungseffekt ist auch nicht als eine mit der Adaptation verwandte Erscheinung aufzufassen; denn es handelt sich dabei um eine rasch einsetzende Verminderung der Reizantwort, die zeitlich gesehen im Gegensatz zur Ermüdung nicht unbegrenzt fortschreitet, sondern innerhalb einer bestimmten Zeitspanne einen konstanten Adaptationswert erreicht und beibehält (*Hallpike* und *Hood*, 1953).

B. Prüfungsmethoden und Versuchsanordnung

1. Stimulationsmethoden

a) Thermische Labyrinthreizung: nach der von *Hallpike* (1955) angegebenen Methode: Kaltreizung mit Wasser von 30° C während 40 sec, Warmreizung mit Wasser von 44° C während 40 sec, wobei beide Ohren sowohl kalt wie auch warm gespült werden.

b) Rotatorische Labyrinthreizung: zuerst Beschleunigung 5° sec^{-2} nach rechts während 10 sec bis zu einer Drehgeschwindigkeit von 50° sec^{-1}, Beibehalten dieser konstanten Geschwindigkeit während 40 sec, darauf Verzögerung mit 5° sec^{-2} bis zum Stillstand. Darauf Beschleunigung nach links in analoger Weise.

2. Registrierung des Nystagmus

Zur Registrierung des Nystagmus bedienten wir uns der von *Pfaltz* und *Richter* (1955, 1956) angegebenen Methode. Dabei wird im Dunkeln die Iris und ein konzentrischer Sklerasaum des einen Auges der Versuchsperson beleuchtet. Bei bereits geringgradigen Bulbusbewegungen kommt es nun zu Schwankungen der Helligkeitsintensität auf den beiden Sklerahälften, welche von 2 auf die beiden Hälften gerichteten Photozellen (nasal und temporal) aufgefangen und an ein Verstärker- und Schreibsystem übergeleitet werden.

3. Versuchsanordnung

a) Unsere Versuche nahmen wir an 16 ohrgesunden Individuen (klinisch und anamnestisch keine Ohrkrankheiten, Schädeltraumen usw.) im Alter zwischen 24 und 30 Jahren vor. 11 Personen waren männlichen, 5 weiblichen Geschlechts. Es wurden in 110 Sitzungen etwa 500 Nystagmogramme aufgenommen.

b) Die Versuchspersonen wurden in zwei Gruppen wie folgt eingeteilt:

Gruppe A

1. Calorische und rotatorische Prüfung zu Beginn
2. Rotat. habituation des Rechts-Nystagmus
3. Calorische und rotatorische Prüfung eine Woche nach der rotat. habituation
4. Calorische habituation des Links-Nystagmus, durch Spülung mit Wasser von 30° C rechts, oder 44° C links (Untergruppen)

5. Calorische und rotat. Prüfung eine Woche nach der calorischen habituation

Gruppe B

1. Calorische und rotat. Prüfung zu Beginn
2. Rotat. habituation des Links-Nystagmus
3. Calorische und rotat. Prüfung eine Woche nach der rotat. habituation
4. Calorische habituation des Rechts-Nystagmus, durch Spülung mit Wasser von 30° C links, oder 44° C rechts (Untergruppen)
5. Calorische und rotat. Prüfung eine Woche nach der calorischen habituation

c) Nystagmus-habituation durch wiederholte calorische Reizung: Um den Rechts-Nystagmus zu habituieren, wurde 10 Mal hintereinander in zeitlichen Abständen von mind. 6 min der linke Gehörgang mit Wasser von 30° C bzw. der rechte mit Wasser von 44° C gespült. Erzielung einer Links-Nystagmus-habituation durch wiederholte Spülungen mit Wasser von 30° C rechts bzw. 44° C links.

d) Nystagmus-habituation durch wiederholte rotatorische Reizung: Um durch wiederholte rotatorische Reizung nur die eine Nystagmus-Richtung habituieren zu können, sind wir so vorgegangen, daß wir zuerst den Drehstuhl mit überschwelligen Werten beschleunigten (5° sec^{-2}), die Verzögerungswerte aber so niedrig wählten (0,25° sec^{-2}), daß diese schwellennahen Reize keinen oder allenfalls nur einen schwachen Nystagmus in der Verzögerungsphase hervorriefen.

Procedere: Beschleunigung mit 5° sec^{-2} während 10 sec, dann Drehung mit der nun 50° sec^{-1} betragenden Geschwindigkeit während 50 sec, anschließend Verzögerung mit 0,25° sec^{-2} bis zum Stillstand des Drehstuhls (nach 200 sec).

4. Auswertung der Nystagmogramme

a) Calorische Prüfung

Der calorisch ausgelöste Nystagmus zeigt beim otologisch und neurologisch gesunden Individuum einen ganz bestimmten Ablauf, indem etwa um die 80. Sekunde nach Beginn der Spülung die Werte für Amplitude und Schlagzahl pro Zeiteinheit ein Maximum aufweisen (Kulminationsphase). Wir bestimmten die Werte von Amplitude und Schlagzahl pro 5 sec in der Kulminationsphase, im folgenden bezeichnet als $A°_{culm}$ und SZ_{culm} (*Pfaltz* und *Gulick*, 1962).

b) Rotatorische Prüfung

Es wurden die Schlagzahl und die Summe der Einzelamplituden in der Phase von der 5. bis zur 15. Sekunde ab Beginn der Beschleunigung bzw. Verzögerung bestimmt.

c) Nachweis des Gewöhnungseffektes

Nystagmusbereitschaft

Die Nystagmusbereitschaft (Directional Preponderance nach *Hallpike*, in der Folge DP genannt), angegeben in %, zeigt an, um wieviel der Nystagmus (ausgedrückt als Schlagzahl oder Amplitude im beobachteten Intervall) nach der einen Seite denjenigen nach der andern Seite überwiegt.

Untersuchungen von *Pfaltz* (1961/1963) haben ergeben, daß bei normalen Versuchspersonen eine physiologische Nystagmusbereitschaft besteht, deren Grenzwerte für die per-rotatorische Nystagmusreaktion 28 % (Schlagzahl) bzw. 38 % (Amplitude) betragen. Für die calorische Nystagmusreaktion werden Grenzwerte von 30 % (SZ_{culm}) bzw. 52 % ($A°_{culm}$) angegeben. Es ist deshalb hypothetisch zu erwarten, daß durch den Gewöhnungseffekt eine vorbestehende thermische oder rotatorische DP entweder unterdrückt oder gesteigert wird. Beispielsweise wäre anzunehmen, daß eine vorbestehende DP nach rechts durch «habituation» des Links-Nystagmus verstärkt, durch «habituation» des Rechts-Nystagmus dagegen verringert wird.

Nehmen wir ferner an, daß eine normale Versuchsperson eine Nystagmusbereitschaft von 0 % aufweist, so handelt es sich dabei um ein ideales zentrales vestibuläres Tonusgleichgewicht. Wird nun durch wiederholte calorische oder rotatorische Reizungen die Nystagmusreaktion infolge des Gewöhnungseffektes in einer Richtung unterdrückt, so erwarten wir ein Nystagmus-Überwiegen zur Gegenseite. Das bedeutet, daß wir z. B. nach habituation des Rechts-Nystagmus eine Nystagmusbereitschaft nach links erwarten.

Response decline phenomenon

Dabei handelt es sich um das kontinuierliche Absinken der Amplituden- und Schlagzahlwerte im Laufe wiederholter thermischer oder rotatorischer Labyrinthreizungen.

C. Untersuchungsergebnisse

1. Ergebnisse nach «habituation» durch wiederholte Beschleunigungsreize

a) Per-rotatorische Nystagmusreaktion: Die vor Beginn der Versuche bestehende DP, ausgedrückt durch die Parameter Amplitude und Schlagzahl verringert sich in 11 von 13 Fällen und schlägt bei einigen Versuchspersonen sogar in eine entgegengesetzte DP um. Es spielt dabei keine Rolle, ob die Richtung der vor Beginn der habituation bestehenden DP der Richtung des habituierten Nystagmus gleich- oder entgegengesetzt ist. Möglicherweise handelt es sich dabei um einen Inhibitionseffekt.

b) Calorische Nystagmusreaktion: Auch im Ergebnis der thermischen Labyrinthprüfung, ausgedrückt durch die Parameter $A°_{culm}$ und SZ_{culm},

kann der oben erwähnte Rückgang der vorbestehenden DP nachgewiesen werden. In dieser Gruppe ist wiederum die Richtung des habituierten Nystagmus ohne Einfluß auf das Verhalten der DP.

Zusammenfassend kann somit festgehalten werden, daß wiederholte binaurale rotatorische Labyrinthreizungen zu einer gesetzmäßigen Veränderung sowohl der binaural-rotatorischen als auch der monaural-thermisch ausgelösten Nystagmusreaktion führen. Diese drückt sich aus in einer konstanten Abnahme der bereits vor Beginn der habituation nachweisbaren physiologischen Nystagmusbereitschaft; bei einigen Versuchspersonen resultiert sogar eine Nystagmusbereitschaft, die der vorbestehenden entgegengesetzt ist. Dieser durch die Abnahme oder Verschiebung der DP ausgedrückte Habituierungseffekt ist unabhängig davon, ob die Richtung des habituierten Nystagmus derjenigen der vorbestehenden DP gleich- oder entgegengesetzt ist.

2. Ergebnisse nach «habituation» durch wiederholte thermische Labyrinthreizung

a) Per-rotatorische Labyrinthreizung: Vergleichen wir die Ausgangswerte der vorbestehenden physiologischen DP mit derjenigen nach mehrfachen thermischen Stimulationen des vestibulären Endorgans, so stellen wir in Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen nach wiederholter Beschleunigung fest, daß eine gesetzmäßige Abnahme der vorbestehenden DP eintritt.

b) Calorische Nystagmusreaktion: Die bisher in allen Versuchsgruppen nachgewiesene gesetzmäßige Abnahme oder Verschiebung der vorbestehenden DP kann durch die Ergebnisse der thermischen Labyrinthreizung nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend kann somit festgehalten werden, daß wiederholte *monaurale thermische Labyrinthreizungen*, die durch *binaurale rotatorische Stimulation* ausgelöste Nystagmusreaktion im Sinne einer konstanten Veränderung der vorbestehenden DP zu beeinflussen vermögen. Diese Erscheinung kann jedoch nicht durch das Ergebnis der durch *monaurale thermische Labyrinthstimulation* ausgelösten Nystagmusreaktion bestätigt werden. Ferner kann keine Abhängigkeit der DP von der Richtung des habituierten Nystagmus beobachtet werden.

Es stellt sich nun die Frage, warum nach wiederholter thermischer Labyrinthreizung kein Habituierungseffekt nachgewiesen werden kann, der sich in einer konstanten Veränderung der calorisch bestimmten DP ausdrückt, während eine entsprechende Abnahme oder Verschiebung der DP im Ergebnis der rotatorischen Labyrinthreizung nachgewiesen werden kann.

Der wesentliche Unterschied in der Stimulation der vestibulären Endorgane bei thermischer oder durch Beschleunigung erzielter Reizung besteht darin, daß erstere nur monaural, letztere dagegen binaural angreift. Um die eingangs gestellte Frage zu beantworten, wurden ergänzend folgende Versuche durchgeführt:

3. Habituation durch wiederholte binaurale thermische Labyrinthreizungen

Bei drei Versuchspersonen wurde simultan eine Kaltspülung des einen sowie eine Warmspülung des anderen Ohres durchgeführt, und zwar wurde diese Reizung 10 Mal hintereinander in Abständen von 6 Minuten vorgenommen.

Ergebnisse

Es zeigt sich jetzt ein mit den nach rotatorischer habituation erzielten Veränderungen der DP völlig übereinstimmendes Resultat.

Der in den vorher erwähnten Ergebnissen beschriebene Habituierungseffekt ist also nach *binaural* durchgeführter thermischer Nystagmushabituation (im Gegensatz zur monaural durchgeführten habituation) mit derselben Gesetzmäßigkeit nachzuweisen wie nach wiederholter binauraler Labyrinthstimulation durch Drehbeschleunigung. Nach binaural-thermisch durchgeführter habituation kann deshalb der Habituierungseffekt sowohl im Ergebnis der monaural-thermischen wie auch im Ergebnis der binaural-rotatorischen Labyrinthprüfung bestätigt werden.

Bis jetzt haben wir das Eintreten einer habituation nur anhand der Veränderung der DP nachgewiesen. Wie oben beschrieben, kann sich eine Gewöhnung auch als sog. response decline phenomenon (in der Folge RD-phenomenon genannt) manifestieren, wie es *Hood* und *Pfaltz* (1954) im Tierversuch fanden. Wir konnten in unseren Versuchen eine solche Verminderung der absoluten Werte z. B. für Schlagzahl und Amplitude ebenfalls nachweisen. Im Verlaufe von wiederholten thermischen Labyrinthreizungen wurde die Reizbeantwortung in Form von einer gewissen Schlagzahl pro Zeiteinheit oder Gesamtamplitude pro Zeiteinheit immer geringer, wobei es keine Rolle spielt, wie groß die zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Reizen ist (es handelt sich also nicht etwa um Ermüdung).

Eigenartig ist ferner, daß bei ein und derselben Versuchsperson die DP in der calorischen Labyrinthprüfung derjenigen in der rotatorischen Prüfung richtungsmäßig entgegengesetzt sein kann. Es resultiert also bei einer Versuchsperson aus der calorischen Prüfung z. B. eine DP nach rechts, aus der unmittelbar darauf vorgenommenen rotatorischen Prüfung eine solche nach links.

D. Diskussion

Aus den aufgeführten Untersuchungen geht hervor, daß nach wiederholter rotatorischer und calorischer Labyrinthreizung eine Gewöhnung eintritt. Nach Gewöhnung mittels der einen Reizqualität konnte der Gewöhnungseffekt unter bestimmten Bedingungen in der Kontrolluntersuchung auch durch Anwendung der andern Reizqualität nachgewiesen werden. An den Resultaten unserer Untersuchung fällt vor allem auf, daß nach wiederholter monauraler calorischer Labyrinthreizung eine Gewöhnung in der calorischen Kontrolluntersuchung nicht nachweisbar ist,

wohl aber in der rotatorischen Kontrolluntersuchung. Um dies zu erklären, kann folgende Annahme zu Hilfe genommen werden:

Die Gewöhnung kommt in einem primären, untergeordneten Gewöhnungszentrum im Hirnstamm (Formatio reticularis?) zustande. Von hier aus wird die Beantwortung von später eintreffenden Reizen gesteuert durch Einwirkung auf den vestibulären Reflexbogen. In diesem untergeordneten Gewöhnungszentrum kommt durch wiederholte Applikation eines Labyrinthreizes *immer* eine Gewöhnung zustande, also auch nach wiederholten *monauralen* calorischen Labyrinthreizen (Beweis S. 7, 2. a). Wie unsere Versuche zeigen, kommt es jedoch nicht immer zu einer *Manifestation* der Gewöhnung (in Form einer quantitativen Veränderung des Nystagmus). Im Interesse der Erhaltung des Individuums darf der Reflex auf Umweltreize nur einer Gewöhnung unterworfen werden, wenn dieser Reiz ein Geschehen ankündigt, welches für das Individuum ungefährlich ist. Es muß deshalb eine übergeordnete Stelle vorhanden sein, welche die Beeinflussung des Reflexbogens durch die steuernden Impulse des primären Gewöhnungszentrums erlaubt oder verhindert. Diese übergeordnete Stelle muß entscheiden, ob der eintreffende Reiz dem Individuum eine bedrohliche Situation ankündigt oder nicht. Dabei bedeuten physiologische Reize etwas Ungefährliches, unphysiologische Reize hingegen etwas Gefährliches. Für das labyrinthäre System ist der einseitige Reiz unphysiologisch, der doppelseitige Reiz physiologisch. Auf unsere Versuche bezogen bedeutet dies: Nach wiederholten monauralen calorischen Reizungen kommt im primären, untergeordneten Gewöhnungszentrum eine Gewöhnung zustande. Trifft erneut ein calorischer Reiz ein, so wird die Manifestation der Gewöhnung verhindert, da dieser calorische Reiz auf Grund der Erfahrung vom übergeordneten Zentrum als qualitativ identisch mit dem früheren einseitigen und somit unphysiologischen und gefährlichen Reiz erkannt wird. Trifft aber ein rotatorischer Reiz ein, so wird sich die Gewöhnung manifestieren, da es sich um einen doppelseitigen, also physiologischen Reiz handelt.

Daß allein die Doppelseitigkeit des wiederholt applizierten Reizes für das Zustandekommen einer manifesten «habituation» ausschlaggebend ist, nicht aber seine physikalische Qualität, zeigen unsere letzten Versuche (S. 8, Abschnitt 3). Hier resultierte nach wiederholter *binauraler* calorischer Stimulation die gleiche Manifestation der habituation wie nach wiederholter rotatorischer Stimulation.

E. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird der Eintritt des Gewöhnungseffektes nach wiederholter rotatorischer und calorischer Labyrinthreizung untersucht. Die Gewöhnung (habituation) zeigt sich entweder als «response decline phenomenon» oder als Veränderung der vorbestehenden physiologischen Nystagmusbereitschaft.

Nach wiederholter rotatorischer Labyrinthreizung geht der Gewöh-

nungseffekt sowohl aus dem Ergebnis der rotatorischen wie der calorischen Prüfung hervor. Nach wiederholter calorischer Labyrinthreizung kann der Gewöhnungseffekt nur aus dem Ergebnis der rotatorischen Prüfung ersehen werden, er kommt im Ergebnis der calorischen Prüfung nicht zum Ausdruck. Erst nach wiederholter *binauraler* calorischer Reizung kommt eine entsprechende Veränderung im Ergebnis der calorischen Prüfung zustande.

In der Diskussion der Untersuchungsergebnisse wird folgende Arbeitshypothese aufgestellt: Die Beantwortung peripherer vestibulärer Reize wird nur dann einer Gewöhnung unterworfen, wenn die Stimulation binaural erfolgt. Monaural eintreffende Reize sind unphysiologisch und lösen deshalb keinen Gewöhnungseffekt aus. Die Beurteilung der Reize geschieht im Unbewußten und beruht auf Erfahrung. Es wird angenommen, daß die Gewöhnung in einem untergeordneten primären Zentrum zustande kommt, daß aber ein übergeordnetes sekundäres Zentrum auf Grund der Erfahrung diejenigen Reize auswählt, welche im Interesse des Individuums nicht einem Gewöhnungsvorgang unterliegen dürfen.

Literaturverzeichnis

Dodge, R.: Habituation to rotation J. exp. Psychol. *6:* 1–36 (1923).

Griffith, C. R.: The organic effects of repeated bodily rotation. J. exp. Psychol. *3:* 15–46 (1920).

Griffith, C. R.: Practice effects in rotation experiments. J. comp. Psychol. *4:* 137–149 (1924).

Hallpike, C. S. and *Hood, J. D.:* Fatigue and adaptation of the cupular mechanism of the human horizontal semi-circular canal: an experimental investigation. Proc. Roy. Soc. B, *141:* 542–561 (1953).

Hallpike, C. S.: Die kalorische Prüfung. Pract. oto-rhino-laryng. *17:* 301–318 (1955).

Hood, J. D. and *Pfaltz, C. R.:* Observations upon the effects of repeated stimulation upon rotational and caloric nystagmus. J. of Physiology *124:* 130–144 (1954).

Lidwall: Specific and not specific traits of habituation in nystagmus responses to caloric stimuli. Acta oto-laryng. (Stockholm) *55:* 315–325 (1962).

Lumpkin, R. C.: Post rotation nystagmus in the rabbit with head fixed and free. J. comp. Psychol. *7:* 181–185 (1927).

Mowrer, O. H.: Modification of vestibular nystagmus by means of repeated elicitation. Comp. Psychol. Monogr. *9:* 45 (1931).

Pfaltz, C. R. und *Richter, Hs. R.:* Photoelektrische Nystagmusregistrierung. Pract. oto-rhino-laryng. *18:* 263–271 (1956).

Pfaltz, C. R.: Die normale calorische Labyrinthreaktion. Arch. Ohr.-Nas.- und Kehlk.-Heilk. *172:* 131–174 (1957).

Pfaltz, C. R. und *Gulick, R.:* Die pathologische calorische Labyrinthreaktion. Archiv Ohren- usw. Heilk. u. Z. Hals- usw. Heilk. *179:* 525–544 (1962).

Thorpe, W. H.: The concepts of learning and their relation to those of instinct. Physiological Mechanisms in Animal Behaviour. Symp. Soc. exp. Biol. *4:* 387–408. Cambridge University Press (1950).